

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-138301

(43)Date of publication of application : 30.05.1995

(51)Int.Cl.

C08B 33/02

G01N 30/48

(21)Application number : 06-116105

(71)Applicant : NAKANO VINEGAR CO LTD

(22)Date of filing : 06.05.1994

(72)Inventor : OKAMOTO YOSHIO

ENOMOTO NAOKI

OISHI TATSU

OGASAWARA YASUSHI

AKANO HIROFUMI

KAWAMURA KICHIYA

(30)Priority

Priority number : 05257538 Priority date : 22.09.1993 Priority country : JP

(54) NEW POLYSACCHARIDE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND ITS USE

(57)Abstract:

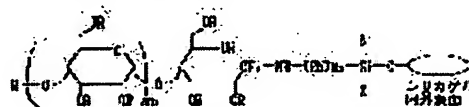
PURPOSE: To obtain a new polysaccharide derivative excellent in solvent resistance and useful as a separating agent used in chromatography for resolving an optically active substance, by chemically bonding a compound obtained by combining a silane coupling agent with a porous carrier to a polysaccharide.

CONSTITUTION: This new polysaccharide derivative consists mainly of a structure represented by formula

I, wherein a polysaccharide or its derivative is chemically bonded at the reducing terminal of the site thereof the surfaces of a porous carrier on the inside

and outside of the pores. In the formula I, R is Ra, or a group of formula II or III (wherein Ra is H, an alkyl, phenyl, etc.); Rb is methylene, phenylene, etc.; Z is a porous carrier surface, a halogen

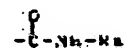
atom, etc.; m1 is the number of monosaccharide units and 10 to 500 on average; and m2



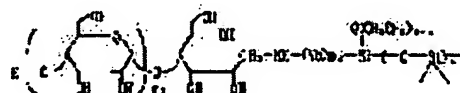
I



II



III



IV

is 1 to 20. To obtain the polysaccharide derivative represented by formula I, for example, a polysaccharide having a reducing terminal is dissolved in a solvent, an aminosilane coupling agent and a reducing agent are added to the solution, and the reducing terminal of the polysaccharide is reacted with the amino group of the silane at 50-80°C to thereby combine them by the reducing amination method, thus giving a compound represented by formula IV.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 29.05.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2751004

[Date of registration] 27.02.1998

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(11)特許出願公開番号

1

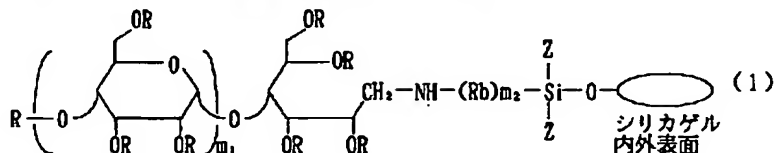
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 多孔質担体の孔内外表面に多糖またはその誘導体が、該多糖部位又は該誘導体部位の還元末端で*

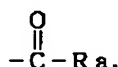
*化学結合しており、下記の一般式(1)で表される構造を主構造とする新規多糖誘導体。

【化1】

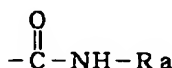


(式中、RはRa、

【化2】



【化3】



のいずれかであり、Raは水素原子または置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換フェニル基及び置換もしくは非置換複素環式化合物の中から選ばれた置換基であり、Rbは置換もしくは非置換メチレン基、置換もしくは非置換フェニレン基、ヘテロ原子等が共有結合したものを示す。Zは多孔質担体表面、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、シラン処理剤および糖結合シラン処理剤のうちのいずれかを示す。mは単糖ユニットの数を示し、平均で10~500の数を示し、m₂は1~20の整数を示す。)

【請求項2】 シラン処理剤と多孔質担体とを化学結合させた後、該化学結合された化合物と重合度11以上500以下の多糖又はその誘導体の還元末端部で化学結合させることを特徴とする請求項1記載の新規多糖誘導体の製造法。

【請求項3】 重合度11以上500以下の多糖又はその誘導体の還元末端部で、シラン処理剤と化学結合させた後、更に該化学結合させた化合物と多孔質担体とを化学結合させることを特徴とする請求項1記載の新規多糖誘導体の製造法。

【請求項4】 請求項1記載の新規物質を含有するクロマト用分離剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規多糖誘導体、その製造法及びその用途に関し、更に詳しくはシラン剤と多孔質担体シリカゲルとを化学結合させ、更に多糖をその還元末端部で該化合物に結合させた、多糖部の水酸基の一部または全部に特定の置換基を導入された新規多糖誘導体、その製造法及びその用途に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 これ

10 までにシリカゲルにセルロースやアミロースなどの多糖やその誘導体を物理的に担持させた化合物よりなる分離剤が光学分割に有用なことは知られている。しかしながら、この化合物は耐溶媒性が低いため、液体クロマトグラフィー法等に用いる場合、使用できる溶離液が制限されるという欠点がある。また、多糖の有用性を十分に引き出せない上に、汚染されたカラムを洗浄する場合に用いる洗浄液も制限されるため、カラム劣化の原因となっている。

【0003】 このような課題を解決するために、多糖誘導体をシリカゲルに化学結合させた化合物を使用することも提案されている。しかし、この場合は、シリカゲルに化学結合させる部位が選択できないため、糖自体の高次構造に影響を与え、多糖の持つ有用な性質を低下させるという大きな問題が生じる。しかも、結合部位が不特定であることに起因して、得られるシリカゲル化合物の品質のばらつきが大きい等の欠点がある。

【0004】 すでに、本発明者らは多孔質担体としてシリカゲルを用い、その孔内外表面に多糖が、その還元末端でアミド結合させること(特願平5-135170号明細書)により上記課題を解決したが、特願平5-135170号明細書に記載の物質を製造するには、結合させる糖の還元末端部をラクトン化させなければならず、多糖の状態で還元末端をラクトン化させることが困難なため、オリゴ糖の時点でラクトン化し、その後酵素合成で糖鎖を伸長させている。このため、この方法は、

(1) 有用なオリゴ糖を多糖まで重合させる合成酵素がない場合については、分離剤として有用な化合物を合成できない。

(2) 有用な酵素があっても、該酵素の精製が困難である。

(3) 酵素や酵素基質が高価であり、実用的でない。

(4) 反応工程が複雑である。

等の問題があった。

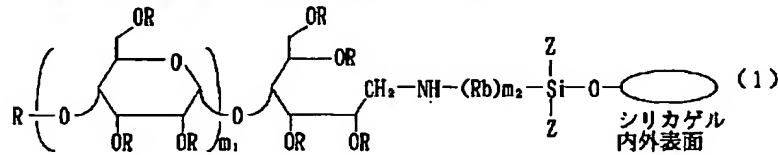
【0005】 そこで本発明者らは、多糖をそのまま利用することに着目し、多糖の還元末端のカルボニル基と、還元剤存在下、アミノ基を有するように表面処理したシリカゲルに直接化学結合させることにより、目的とする化合物を合成する方法を初めて見出し、本発明を完成した。この方法により合成した新規物質である上記一般式

(1)で表される化合物は、多孔質担体孔内外表面に糖

部還元末端の1位の炭素のみでシラン処理剤を介して化学結合したものである。

【0006】

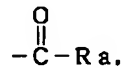
【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、シリカゲルの孔内外表面に多糖又はその誘導体が、該多糖部*



(式中、RはRa,

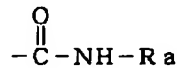
【0008】

【化5】



【0009】

【化6】



【0010】のいずれかであり、Raは水素原子または置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換フェニル基及び置換もしくは非置換複素環式化合物の中から選ばれた置換基であり、分離能を顕著に向上させるためにはRの置換度は30%以上100%以下が好ましい。Rbは置換もしくは非置換メチレン基、置換もしくは非置換フェニレン基、ヘテロ原子等が共有結合したものを示す。Zは多孔質担体表面、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基、シラン処理剤および糖結合シラン処理剤のうちのいずれかを示す。m₁は単糖ユニットの数を示し、平均で10~500の数を示し、m₂は1~20の整数を示す。)

【0011】さらに、シラン処理剤と多孔質担体とを化学結合させた後、該化学結合された化合物と重合度11以上500以下の多糖又はその誘導体の還元末端部で化※

*位又は該誘導体部位の還元末端で化学結合しており、下記の一般式(1)で表される構造を主構造とする新規多糖誘導体を提供するものである。

【0007】

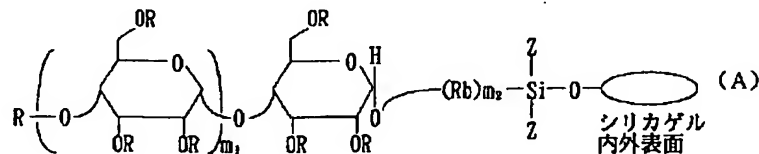
【化4】

※学結合させることを特徴とする上記一般式(1)で表される新規多糖誘導体の製造法、重合度11以上500以下の多糖又はその誘導体の還元末端部で、シラン処理剤と化学結合させた後、更に該化学結合させた化合物と多孔質担体とを化学結合させることを特徴とする上記一般式(1)で表される新規多糖誘導体の製造法並びに該多糖誘導体を含むクロマト用分離剤を提供するものである。

20 【0012】上記一般式(1)で表される新規多糖誘導体の製造に用いるシラン処理剤と多孔質担体とを化学結合させた化合物は、シラン処理剤と多孔質担体のシリカゲルを公知の反応で結合させることによって得ることができる。多糖の還元末端の1位の炭素とシラン処理剤とを化学結合させる方法としては、アルデヒド基とアミノ基とで Schiff 塩基を形成後、還元剤存在下で還元し、2級アミンにする方法 (Glycoconjugate J (1986) 3, 311-319 ELISABETH KALLIN ら参照) (以後、還元アミノ化法と略す。)が利用できる。その他、下記化学式(A)のエーテル結合、下記化学式(B)のエステル結合、下記化学式(C)のアミド結合、下記化学式(D)のチオウレタン結合等の結合様式を用いて多糖の還元末端の1位の炭素のみで多孔質担体と結合させることも可能である。

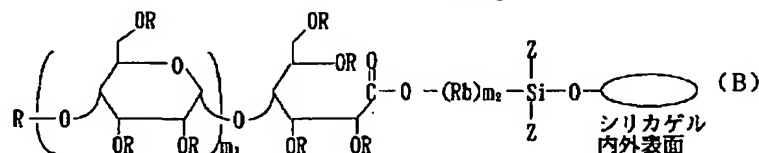
【0013】

【化7】



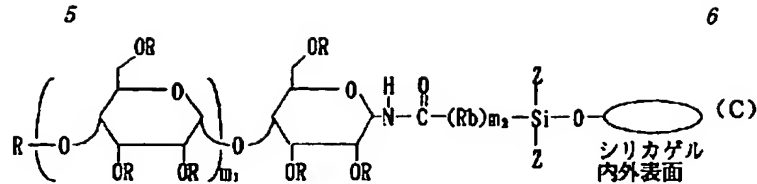
【0014】

★ ★ 【化8】



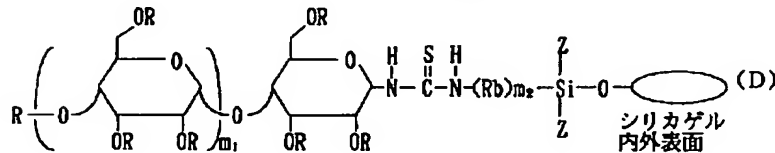
【0015】

50 【化9】



【0016】

* * 【化10】



【0017】(上記式中、R、Rb、m₁ および m₂ は前記と同じ意味である。)

【0018】本発明に用いられる多糖とは、合成多糖、天然多糖、多糖誘導体のいずれを問わず、還元末端を有し、光学活性であればいかなるものでも良いが、好ましくは結合様式の規則性の高いものである。例えばα-1, 4-グルカン(アミロース)、β-1, 4-グルカン(セルロース)、α-1, 6-グルカン(デキストラン)、β-1, 6-グルカン(ブツラン)、α-1, 3-グルカン、β-1, 3-グルカン(例えば、カードラン、シゾフィラン)、α-1, 2-グルカン、β-1, 2-グルカン、β-1, 4-キトサン、β-1, 4-N-アセチルキトサン(キチン)、β-1, 4-ガラクトタン、α-1, 6-ガラクトタン、β-1, 2-フラクトタン(イヌリン)、β-2, 6-フラクトタン(レバン)、β-1, 4-キシラン、β-1, 3-キシラン、β-1, 4-マンナン、α-1, 6-マンナン、プルラン、アガロース、アルギン酸、アミロース含量の高い澱粉等であり、更に好ましくは、高純度の多糖を容易に得ることができるセルロース、アミロース、β-1, 4-キトサン、キチン、β-1, 4-マンナン、β-1, 4-キシラン、イヌリン、カードラン等である。これら多糖の数平均重合度としては11以上であり、特に上限はないが、500以下であることが取扱いの容易さにおいて好ましい。

【0019】また、本発明において使用する多孔質担体は、多孔質無機担体や多孔質有機担体であり、具体的にはシリカゲル、けいそう土、多孔質ガラス、ヒドロキシアパタイト、アルミナ、酸化チタン、マグネシア等の多孔質無機担体やポリアクリルアミド、ポリアクリレート等の多孔質有機担体があり、特にシリカゲルが望ましい。シリカゲルとしては、粒径が1~1000μm、好ましくは2~100μmであり、平均孔径は1nm~100μm、好ましくは2nm~500nmである。なお、多孔質担体として多孔質膜を使用することにより、新規なクロマト用分離膜として有用な物質を得ることも可能である。

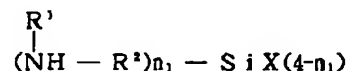
【0020】次に、シラン処理剤については、還元アミノ化法を用いる場合は、シラン処理剤としてアミノ基を

持つものが使用され、特に第1級アミンを持つものが好ましい。シラン処理剤は、シランカップリング剤として市販されているものやアミンを持つように合成したものなど任意に用いることができる。

【0021】また、シラン処理剤と糖を結合するスペーサー、すなわち同種もしくは異種の2つ以上の官能基を有しており、一方の官能基で糖の還元末端と化学結合し、他方の官能基でシラン処理剤と化学結合するものを使用してもよい。ここで、官能基としては、例えばビニル基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アルデヒド基、イソシアネート基、チオシアネート基、イソチオシアネート基、チオール基、シラノール基、エポキシ基、エーテル基、エステル基、アミド基、ハロゲン原子などがある。シラン処理剤は、これら官能基に結合するものであればよく、以下に代表的なシラン処理剤を示す。なお、前記一般式(1)におけるRbは置換もしくは非置換メチレン基、置換もしくは非置換フェニレン基、ヘテロ原子等が共有結合したものを示すが、具体的には下記に示すシラン処理剤の側鎖の一部あるいはスペーサーとシラン処理剤が化学結合したものの一部を示す。

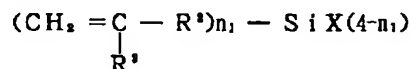
【0022】

【化11】



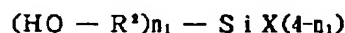
【0023】

【化12】



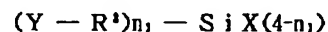
【0024】

【化13】



【0025】

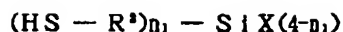
【化14】



【0026】

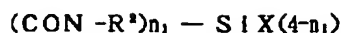
【化15】

7



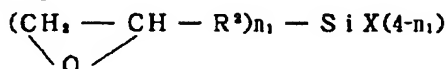
【0027】

【化16】



【0028】

【化17】

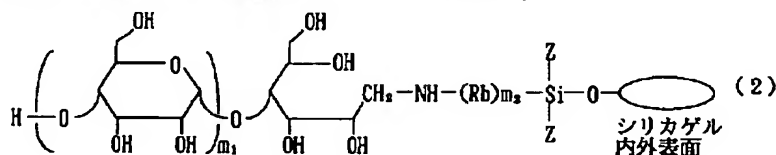


【0029】

【化18】



【0030】上記式中、 n_1 は1~3の整数、 R^1 は水素原子または炭素数1~20程度のアシル鎖またはその誘導体、 R^2 は炭素数1~20程度のアシル鎖またはその誘導体、 X は少なくとも1個は炭素数1~10の置換もしくは非置換アルコキシ基、ハロゲン原子（好ましくは塩素原子）、水酸基、置換もしくは非置換フェノ*



【0033】上記の一般式(2)で表される化合物の糖部水酸基へのこれら置換基の導入は既知の方法により行うことができる。

【0034】以下に、一般式(1)で表される本発明の新規化合物の合成法を例示する。

製法1

はじめに、前記の一般式(2)で表される化合物の合成法を例示する。

【0035】反応① 還元末端を持つ多糖と表面処理した多孔質担体シリカゲルとの結合について例示する。

【0036】シリカゲルの孔内外表面に、アミノ基を有するシラン処理剤、具体的には3-アミノプロピルトリエトキシシランを表面処理するには、従来より知られている方法で実施することができる。これを、還元末端を持つ多糖をジメチルスルホキシド(DMSO)等の溶媒に溶解したものにに加え、さらに還元剤を加え、シリカゲルの表面に存在するアミノ基と多糖を50~80℃で12時間反応させ還元アミノ化法により結合させる。なお、この反応の際に、酢酸を加えpH6~8の中性にしておき、反応させてもよい。未反応の多糖をDMSO、アセトン、ヘキサン等の溶媒で洗浄して除き、減圧乾燥させることにより前記の一般式(2)で表される化合物を得ることができる。

【0037】この際、使用する還元剤としてはNaBH

8

*キシ基、Yはハロゲン原子をそれぞれ示す。

【0031】また、下記の式(2)で表される多糖部水酸基の一部もしくは全部に導入される置換基(R)は、該水酸基を修飾するものであり、多糖部1分子中の水酸基に2種以上の異なる置換基を導入することもできる。該置換基(R)のうちのR_aは置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換フェニル基および置換もしくは非置換複素環式化合物の中から選ばれ、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、t-ブチル基、フェニル基、メチルフェニル基、ジメチルフェニル基、エチルフェニル基、ジエチルフェニル基、トリメチルシリルフェニル基、アルコキシフェニル基、ジアルコキシフェニル基、ハロゲン化フェニル基、ジハロゲン化フェニル基、フェニルアゾフェニル基、ナフタレン基、アントラセン基、ピリジル基、フリル基等を挙げることができる。

【0032】

【化19】

4 (水素化ホウ素ナトリウム)、NaBH₄・CN(水素化シアノホウ素ナトリウム)、ボランピリジンコンプレックス、ボランジメチルアミンコンプレックス、ボラントリメチルアミン等のボラン化合物が挙げられるが、多糖ではシッフ塩基の形成が遅く、還元力の強い還元剤ではカルボニル基の還元が優先するため、還元剤としては水素化シアノホウ素ナトリウム等の弱い還元力のものが好ましい。還元アミノ化するには、さらにスパーサーを介して糖還元末端部とシラン処理剤を化学結合することも可能である。つまり、一方の官能基としてアミノ基を有するスパーサーと糖還元末端部で還元アミノ化し、他方の官能基でシラン処理剤と化学結合させることが可能である。

【0038】製法2

反応① 還元末端を持つ多糖とシラン処理剤との結合を例示する。還元末端を持つ多糖を、DMSO等の溶媒に溶解し、アミノ基を有するシラン処理剤と還元剤を加え、多糖の還元末端とアミノ基を50~80℃で反応させて還元アミノ化法により結合させ下記の一般式(3)で表される化合物を得る。なお、該方法を用いた場合、シラン処理剤同士が一部重合することがあるので、無水で行うことが望ましい。

【0039】

【化20】



以下に、本発明を実施例により説明する。

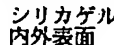
(1-1) 表面処理シリカゲルの合成 (その1)

20

30

【化21】

【0042】なお、シリカゲルと化学反応させる化合物量については特に制限されないが、通常は5～50重量％程度が望ましい。得られた本化合物の残存シラノール基の影響をなくすため、従来より公知の方法により、エンドキャッピング処理を行うことにより、分離剤としての性能を向上させることができる。本発明では各化合物*

Cc1ccccc1NC(=O)C

【0051】このようにして得られた糖結合シリカゲル
50 をガラスフィルターG4を用いて濾過し、残渣をDMS

11

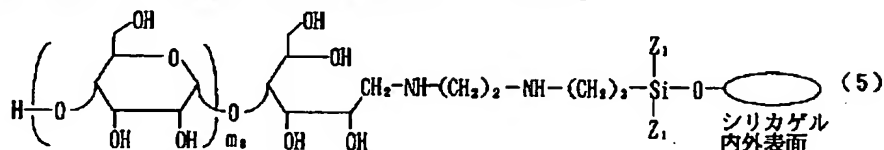
12

O, テトラヒドロフラン, メタノール, アセトン, ヘキサンで洗浄し、未結合のアミロース等を除き、60℃で2時間真空乾燥した。元素分析(第1表)より糖の結合を確認し、下記的一般式(5)で表される化合物を得*

*た。なお、元素分析値はC:4.40%, H:1.03%, N:0.40%である。

【0052】

【化23】



【0053】この糖結合処理シリカゲルを、無水DMA-L1C1 8ml、ピリジン3mlよりなる液中に分散させ、この反応液に3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート3.0mlを添加し、窒素下80℃で12時間反応させシリカゲル表面に化学結合している糖部の水酸基を修飾した。溶液中に過剰のイソシアナート基が残存していることをIRスペクトルにおいて2270cm⁻¹にC=N間の伸縮振動を認めることにより確認した後、この反応液中の表面処理シリカゲルをテトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、ヘキサンで洗浄し、不純物を除去した後、60℃で2時間真空乾燥した。次いで、この化合物についてIRスペクトル分析と元素分析(第1表)を行った。

【0054】

【表1】

第 1 表


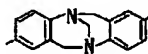
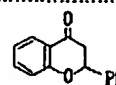

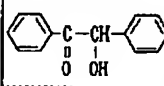
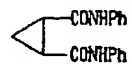
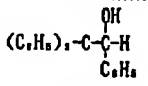
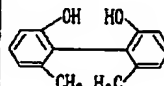
分離剤	元素分析値		
	C (%)	H (%)	N (%)
化4	14.22	1.70	1.63
化5	4.40	1.03	0.40
化6	16.45	1.78	1.77
化7	4.29	0.90	0.22
化8	7.76	0.97	0.86
化9	2.12	0.56	0.15
化10	13.25	1.27	1.67
化11	12.63	1.04	1.59

【0055】その結果、IRスペクトルにおいて1730cm⁻¹付近にカルボニル基の伸縮振動(第2級カーバミン酸エステルのC=Oの吸収)が認められたこと、さらに元素分析値より、シリカゲルへの結合を確認して上記一般式(4)で表される化合物を得た。これをクロマト用分離剤とした。このものについて、各種ラセミ化合物に対する分離剤として評価した結果を第2表に示す。

【0056】

【表2】

第 2 表

化学式 糖	本発明物質				特開平5- 135170 一般式(8) アミロース
	化学式(4) アミロース	化学式(8) アミロース	化学式(10) アミロース	化学式(11) アミロース	
段数 t_0	5400 $t_0=5.61$	4600 $t_0=5.41$	5200 $t_0=5.50$	4800 $t_0=5.45$	
保持 分離	k_1 α	k_1 α	k_1 α	k_1 α	k_1 α
	0.50(+) 2.23	0.76(+) 2.53	1.25(+) 1.14	0.65(+) 1.48	0.24(+) 2.56
	0.69(+) 1.38	1.07(+) 1.43	2.92(+) 1.28	1.05(+) 1.30	0.40(+) 1.56
	1.22(+) 1.12	1.69(+) 1.18	4.49(+) 1.18	3.02(+) 1.64	0.62(+) 1.33
	0.80(-) Δ	1.20(-) Δ	4.38(+) Δ	1.80(-) Δ	0.45(-) Δ
Co(acac) ₃	0.39 \times	1.86 \times	6.84 \times	3.40(-) 1.31	0.64(+) Δ
	3.36(-) 1.06	5.17(-) 1.13	12.07 \times	5.20 \times	1.83(-) 1.07
	3.61(+) 1.18	5.18(+) 3.61	1.43(+) 1.37	2.11(+) 1.38	1.31(+) 2.15
	2.01(+) 2.02	3.62(+) 2.10	2.08(+) 2.20	2.17(+) 1.82	1.06(+) 2.18
	2.29(-) 1.99	3.75(-) 2.07	2.14(+) 1.15	1.83(-) 1.80	1.16(-) 1.68

【0057】なお、第2表中 k_1 は保持容量比であり、
下記により求められ、 α は分離係数であり、下式より求
められる。また、 k_2 は k_1 と同様に保持容量比を示
し、下式より求められるものである。

【0058】

【数1】

$$k_1 (\text{保持容量比}) =$$

$$\frac{(\text{先に溶出してきた対掌体の保持時間}) - \text{デッドタイム}}{\text{デッドタイム}}$$

デッドタイム

【0060】

$$k_2 (\text{保持容量比}) =$$

$$\frac{(\text{後に溶出してきた対掌体の保持時間}) - \text{デッドタイム}}{\text{デッドタイム}}$$

デッドタイム

【0061】(1-4) 下記の一般式(6)で表される
化合物の合成

$$\alpha (\text{分離係数}) =$$

$$\frac{k_1 (\text{保持容量比})}{k_2 (\text{保持容量比})}$$

$$k_2 (\text{保持容量比})$$

【0059】

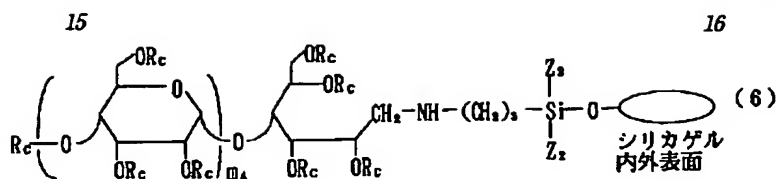
【数2】

*

※ ※【数3】

【0062】

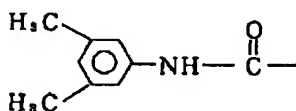
【化24】



【0063】 (式中Rcは水素原子あるいは

【0064】

【化25】



【0065】を示し、その置換度は重量計算より90%以上である。m₄は平均約160、Z₂はシリカゲル表面、エトキシ基およびシラン処理剤もしくは糖結合シラン処理剤のうちのいずれかである。）

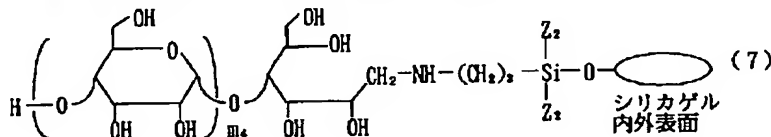
【0066】前記(1-2)で得られた、表面にアミノプロピル基の結合した表面処理シリカゲル(1-2シリカゲル)に、アミロース1.0g(平均Dp160)を無水DMSO8mlに溶解したものを加え、分散させる。*20

*さらに、NaBH₄ CN150mgを無水DMSO5mlに溶解したものと、酢酸30mgを添加したものを加え、窒素下50℃で12時間反応させて表面処理済みシリカゲルのアミノ基とアミロースの還元末端で化学結合させた。

10 【0067】このようにして得られた糖結合シリカゲルをガラスフィルターG4を用いて濾過し、残渣をDMSO、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、ヘキサンで洗浄し、未結合のアミロース等を除き、60℃で2時間真空乾燥した。元素分析(第1表)より糖の結合を確認し、下記的一般式(7)で表される化合物を得た。なお、元素分析値はC:4.29%, H:0.90%, N:0.22%である。

【0068】

【化26】



【0069】この糖結合処理シリカゲルを無水DMA-L1C1 8mlおよびピリジン3mlよりなる液中に分散させ、この反応液に3,5-ジメチルフェニルイソシアナート3.0mlを添加し、窒素下80℃で12時間反応させシリカゲル表面に化学結合している糖部の水酸基を修飾した。溶液中に過剰のイソシアナート基が残存していることをIRスペクトルにおいて2270cm⁻¹にC=N間の伸縮振動を認めることにより確認した後、この反応液中の表面処理シリカゲルをテトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、ヘキサンで洗浄し、不純物を除去した後、60℃で2時間真空乾燥した。次いで、この化合物についてIRスペクトル分析と元素分析※

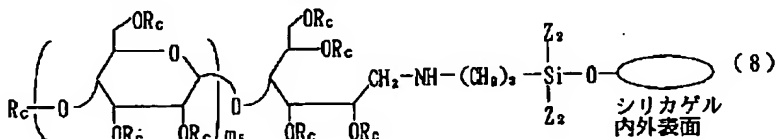
※(第1表)を行った。

【0070】その結果、IRスペクトルにおいて1730cm⁻¹付近にカルボニル基の伸縮振動(第2級カーバミン酸エステルのC=Oの吸収)が認められたこと、さらに元素分析値より、シリカゲルへの結合を確認して上記一般式(6)で表される化合物を得た。これをクロマト用分離剤とした。このものについて、各種ラセミ化合物に対する分離剤として評価した結果を第2表に示す。

【0071】(1-5)下記一般式(8)で表される化合物の合成

【0072】

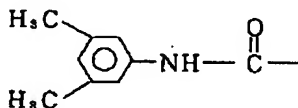
【化27】



【0073】(式中、Rcは水素原子あるいは

【0074】

【化28】



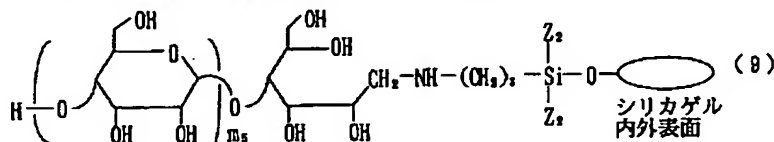
【0075】を示し、その置換度は重量計算より90%以上である。m₅は約200、Z₂はシリカゲル表面、エトキシ基およびシラン処理剤もしくは糖結合シラン処理剤のうちのいずれかである。）

【0076】前記(1-2)で得られた、表面にアミノプロピル基の結合した表面処理シリカゲル(1-2シリカゲル)に、セルロース1.0g(Merck社製)を無水D

17

MA/LICl 21mlに溶解したものを加え、分散させる。さらに、 NaBH_3CN 150mgを無水DMA/LICl 5mlに溶解したものと、酢酸30mgを添加したものを加え、窒素下50℃で36時間反応させて表面処理済みシリカゲルのアミノ基とセルロースの還元末端で化学結合させた。

【0077】このようにして得られた糖結合シリカゲルをガラスフィルターG4を用いて濾過し、残渣をDMA*



【0079】この糖結合処理シリカゲルを無水DMA-LICl 8mlおよびピリジン3mlよりなる液中に分散させ、この反応液に3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート3.0mlを添加し、窒素下80℃で12時間反応させシリカゲル表面に化学結合している糖部の水酸基を修飾した。溶液中に過剰のイソシアナート基が残存していることをIRスペクトルにおいて2270 cm^{-1} にC=N間の伸縮振動を認めることにより確認した後、この反応液中の表面処理済みシリカゲルをテトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、ヘキサンで洗浄し、不純物を除去した後、60℃で2時間真空乾燥した。次いで、この化合物についてIRスペクトル分析と元素分析(第1表)を行った。

【0080】その結果、IRスペクトルにおいて1730 cm^{-1} 付近にカルボニル基の伸縮振動(第2級カーバミン酸エステルのC=Oの吸収)が認められたこと、さらに元素分析値より、シリカゲルへの結合を確認して上記一般式(8)で表される化合物を得た。これをクロマト用分離剤とした。このものについて、各種ラセミ化合物に対する分離剤として評価した結果を第3表に示す。

【0081】

【表3】

※

第3表

結合様式 糖	化学式(8)	*
段数 t_0	5200 $t_0=6, 24$	コーティング セルロース
保持 分離	k_1 α	**
	0.36(-) 1.50	0.74(-) 1.68
	0.55(+) 1.37	0.97(+) 1.32
	0.62(-) 1.19	1.17(-) 1.15
	0.83(-) 2.73	2.36(-) 1.83

*CHEMISTRY LETTERS PP715 ~718, 1989.

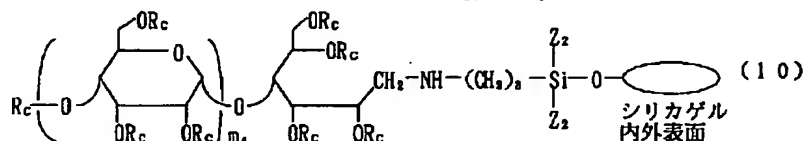
YOSHIO OKAMOTOから値を引用した。

**記載なし

【0082】(1-6) 下記の一般式(10)で表される化合物の合成

【0083】

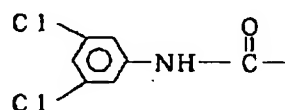
【化30】



【0084】(式中、Rcは水素原子あるいは

【0085】

【化31】



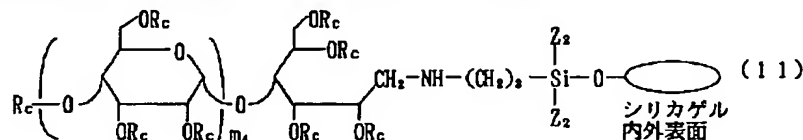
【0086】を示し、その置換度は重量計算より90% 50 以上である。 m_4 は平均約160、 Z_2 はシリカゲル表

面、エトキシ基およびシラン処理剤もしくは糖結合シラン処理剤のうちのいずれかである。)

【0087】前記(1-2)で得られた、表面にアミノプロピル基の結合した表面処理シリカゲル(1-2シリカゲル) 3gに、アミロース1.0g(平均Dp160)を無水DMSO 8mlに溶解したものを加え、分散させた。さらに、 NaBH_3CN 150mgを無水DMSO 5mlに溶解したものと、酢酸30mgを添加したものを加え、窒素下50℃で12時間反応させて表面処理済みシリカゲルのアミノ基とアミロースの還元末端

で化学結合させた。
【0088】このようにして得られた糖結合シリカゲルをガラスフィルターG4を用いて濾過し、残渣をDMSO、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、ヘキサンで洗浄し、未結合のアミロース等を除き、60℃で2時間真空乾燥した。

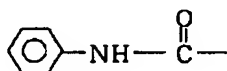
【0089】この糖結合処理シリカゲルを、無水DMA-LiCl 8ml、ピリジン3mlよりなる液中に分散させ、この反応液にDMA 5mlで溶解した3,5-ジクロロフェニルイソシアナート(常法に従い3,5-ジクロロアニリンより作成) 5gを添加し、窒素下8*



【0093】(式中、Rcは水素原子あるいは

【0094】

【化33】



【0095】を示し、その置換度は重量計算より90%以上である。 m_1 は平均約160、 Z_2 はシリカゲル表面、エトキシ基およびシラン処理剤もしくは糖結合シラン処理剤のうちのいずれかである。)

【0096】前記(1-2)で得られた、表面にアミノプロピル基の結合した表面処理シリカゲル(1-2シリカゲル) 3gに、アミロース1.0g(平均Dp160)を無水DMSO 8mlに溶解したものを加え、分散させる。さらに、 NaBH_3CN 150mgを無水DMSO 5mlに溶解したものと、酢酸30mgを添加したものを加え、窒素下50℃で12時間反応させて表面処理済みシリカゲルのアミノ基とアミロースの還元末端

で化学結合させた。
【0097】このようにして得られた糖結合シリカゲルをガラスフィルターG4を用いて濾過し、残渣をDMSO、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、ヘキサンで洗浄し、未結合のアミロース等を除き、60℃で2時間真空乾燥した。

*0℃で12時間反応させシリカゲル表面に化学結合している糖部の水酸基を修飾した。溶液中に過剰のイソシアナート基が残存していることをIRスペクトルにおいて2270 cm^{-1} にC=N間の伸縮振動を認めることにより確認した後、この反応液中の表面処理シリカゲルをテトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、ヘキサンで洗浄し、不純物を除去した後、60℃で2時間真空乾燥した。次いで、この化合物についてIRスペクトル分析および元素分析(第1表)を行った。

【0090】その結果、IRスペクトルにおいて1730 cm^{-1} 付近にカルボニル基の伸縮振動(第2級カーバミン酸エステルのC=Oの吸収)が認められたこと、さらに元素分析値より、シリカゲルへの結合を確認して上記一般式(10)で表される化合物を得た。これをクロマト用分離剤とした。このものについて、各種ラセミ化合物に対する分離剤として評価した結果を第2表に示す。

【0091】(1-7)下記的一般式(11)で表される化合物の合成

【0092】

【化32】

【0098】この糖結合処理シリカゲルを無水DMA-LiCl 8mlおよびピリジン3mlよりなる液中に分散させ、この反応液にフェニルイソシアナート2mlを添加し、窒素下80℃で12時間反応させシリカゲル表面に化学結合している糖部の水酸基を修飾した。溶液中に過剰のイソシアナート基が残存していることをIRスペクトルにおいて2270 cm^{-1} にC=N間の伸縮振動を認めることにより確認した後、この反応液中の表面処理シリカゲルをテトラヒドロフラン、メタノール、アセトン、ヘキサンで洗浄し、不純物を除去した後、60℃で2時間真空乾燥した。次いで、この化合物についてIRスペクトル分析および元素分析(第1表)を行った。

【0099】その結果、IRスペクトルにおいて1730 cm^{-1} 付近にカルボニル基の伸縮振動(第2級カーバミン酸エステルのC=Oの吸収)が認められたこと、さらに元素分析値より、シリカゲルへの結合を確認して上記一般式(11)で表される化合物を得た。これをクロマト用分離剤とした。このものについて、各種ラセミ化合物に対する分離剤として評価した結果を第2表に示す。

【0100】応用例

光学分割用カラムの作製と光学分割能

50 実施例1(1-3)で得られた新規化合物を0.46×2

21

5 cmのステンレススチール製空カラムにスラリー充填法にて充填した。なお、充填装置は京都クロマト社製のPS10、PS-20オートバックキングシステムを用いた。このカラムを使用して該化合物の光学分割能を評価した。高速液体クロマトグラフシステムはウォーターズ510ポンプ及び486UV検出器等を使用した。また、比較例として、アミロスをラクトン化してアミド結合によって表面処理シリカゲルに化学結合して調製したものを分離剤として用いた。

【0101】さらに、本発明により得られた光学分割用カラムの耐溶媒性を調べるために、テトラヒドロフラン

22

(THF) 溶液を流速1 ml/minで2時間流した後、の光学分割能を調べたが、変化は認められず、優れた溶媒耐性を確認できた。なお、分析は溶融液→ヘキサン：IPA=90:10、#は95:5を示す。また、流速0.5 ml/min、室温の条件で行った。

【0102】

【発明の効果】本発明の新規物質は、耐溶媒性に優れており、光学活性物質を分割するためのクロマト用分離剤として有用である。また、本発明によれば、該新規物質を効率よく製造することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 赤野 裕文

愛知県半田市有脇町2-46-28

(72)発明者 川村 吉也

愛知県江南市古知野町古渡132